



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY

A OBJEVY

# POPIS VYNÁLEZU

240 935

## K AUTORSKÉMU OSVĚDČENÍ

(11)

(B1)

(61)

(23) Výstavní priorita  
(22) Přihlášeno 15 08 84  
(21) PV 6193-84

(51) Int. Cl.<sup>4</sup>

C 07 C 121/75,  
C 07 C 57/30

(40) Zveřejněno 16 07 85  
(45) Vydáno 01 10 87

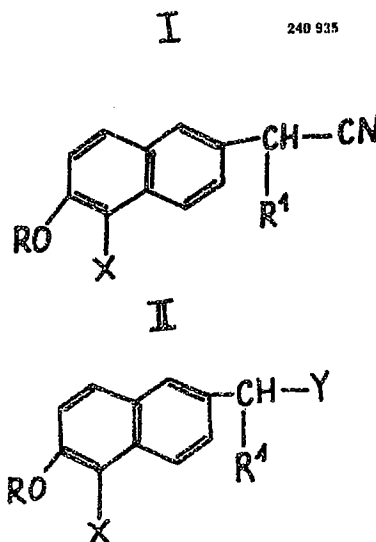
(75)  
Autor vynálezu

SVOBODA JIŘÍ ing.CSc.; PALEČEK JAROSLAV doc.ing.CSc.;  
KUBELKA VLADISLAV RNDr.CSc.; MOSTECKÝ JIŘÍ akademik;  
DĚDEK VÁCLAV prof.ing.CSc.; BRŮNOVÁ BOHUMILA ing.CSc.;  
KUCHAŘ MIROSLAV ing.CSc.; SMRŽ RUDOLF ing.CSc.;  
KŘEPELKA JIŘÍ ing.CSc., PRAHA

(54)

Způsob výroby 2-/substituovaných-2-naftyl/-alkannitrilů

Způsob výroby 2-/substituovaných-2-naftyl/alkannitrilů obecného vzorce I, kde R značí methyl nebo ethyl, R<sup>1</sup> značí vodík nebo C<sub>1</sub> až C<sub>3</sub> alkyl, Y značí vodík, chlor nebo brom, reakcí alkoholu obecného vzorce II, kde R, R<sup>1</sup>, X mají shora uvedený význam a Y značí chlor nebo brom, s kyanidem, spočívá v tom, že se reakce provádí za přítomnosti kvarterní amoniové nebo fosfoniové soli, přičemž molární poměr alkylhalogenidu, kyanidu a kvarterní amoniové soli je 1 : 1 až 5 : 0,01 až 0,1, v prostředí organického rozpouštědla, popřípadě v dvoufázovém systému vodná fáze-organická fáze, při teplotě 40 až 120 °C, načež se po ukončení reakce organická fáze oddělí, rozpouštědla odpaří a krystalizací zbytku se získá produkt obecného vzorce I. Uvedené sloučeniny jsou meziprodukty při výrobě léčiv s protizánětlivými, analgetickými a antipyretickými účinky.



Obr. 1

Vynález se týká způsobu výroby 2-/substituovaných-2-naftyl/-alkannitrilů obecného vzorce I, kde R značí methyl nebo ethyl,  $R^1$  značí vodík nebo alkyl obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, X značí vodík, chlor nebo brom. Uvedené sloučeniny jsou důležitými meziprodukty při výrobě 2-/substituovaných-2-naftyl/alkanových kyselin. Sloučeniny tohoto typu našly široké uplatnění v humánní medicíně jako léčiva s významnými protizánětlivými analgetickými a antipyretickými účinky. Používají se hlavně při léčení reumatoidních onemocnění kloubů i tkání, zvláště při reumatoidní arthritidě a osteoartritidě. Nejznámějším zástupce této skupiny látek je 2-/6-methoxy-2-naftyl/propionová kyselina, která je účinnou součástí léčiva Naproxen<sup>R</sup>.

Způsoby přípravy některých sloučenin obecného vzorce I jsou popsány jednak v literatuře a jednak chráněny v patentech, např. /5-brom-6-methoxy-2-naftyl/acetonnitril, sloučenina obecného vzorce I, kde  $R=CH_3$ ,  $R^1=H$ ,  $X=Br$ / z odpovídajícího chlormethylderivátu /viz Bull.soc.chim. France 1942, 58/ působením kyanidu draselného v prostředí vodného ethanolu. Analogický způsob přípravy výše uvedeného nitrilu, reakcí chlormethylderivátu s kyanidem sodným v roztoku dimethylsulfoxidu je chráněn v polském patentu č. 77 201. Při postupu podle prvního způsobu, vodný roztok ethanolu, značně snižuje specifitu této substituční reakce a vznikající vedlejší produkty se od žádaného nitrilu relativně těžce odstraňují. Vysoká pracnost při izolaci společně s nízkými výtěžky produktu činí tento způsob z ekonomického hlediska relativně nevýhodný. Druhý způsob užívá drahý a z hlediska bezpečnosti práce nevýhodný dimethylsulfoxid. V technologickém měřítku přináší jednak obtížnou izolaci čistého produktu a jednak problémy spojené s čištěním odpadních vod.

Ve shora uvedeném patentu 3.77.201 je dále chráněn postup převedení substituovaného acetonitrilu obecného vzorce I, kde  $R=CH_3$ ,  $R^1=H$ ,  $X=Br$ , na 2-/5-brom-6-methoxy-2-naftyl/propan-nitril /obecný vzorec I, kde  $R=R^1=CH_3$ ,  $X=Br$ / postupným působením terc. butylátu draselného v dimethylsulfoxidu a methyljodidu v inertní dusíkové atmosféře v podstatě s neuvedeným výtěžkem. Použití drahých rozpouštědel a činidel, požadavek bezvodého prostředí a inertní atmosféry činí tento postup proto jak z technologického, tak i ekonomického hlediska značně nevýhodný.

Další způsob přípravy nitrilu obecného vzorce I, kde  $R=R^1=CH_3$ ,  $X=H$ , je chráněn japonským patentem č. 58 25 162. Podstata tohoto postupu spočívá v transmetalaci 6-methoxy-2-naftyl-magnesium-halogenidu halogenidem mědným a následné kopulací vzniklé organomědnaté sloučeniny s 2-/p-toluensulfonyloxy/propionitrilem. Nevýhodou tohoto postupu je obtížné technologické řešení, vyžadující speciálních aparatur, dále pak i obtíže se zpětnou izolací mědnatých sloučenin z odpadních vod. Z uvedeného vyplývá i jeho ekonomická nevýhodnost.

Na tyto postupy navazuje v kladném smyslu způsob podle vynálezu, který zmíněné nedostatky částečně nebo zcela odstraňuje. Způsob podle vynálezu vychází ze snadno dostupných substituovaných alkylhalogenidů obecného vzorce II, kde  $R$ ,  $R^1$ ,  $X$  mají shora uvedený význam a  $Y$  značí chlor nebo brom, které reakcí s kyanidem za přítomnosti katalytického množství kvarterní amoniové nebo fosfoniové soli v molárním poměru 1:1 až 5:0,01 až 0,1 v prostředí organického rozpouštědla, popřípadě v dvoufázovém systému vodná fáze-organická fáze, poskytne ve vysokých výtěžcích 70 až 95 % a čistotě produkt obecného vzorce I. Reakce se provádí za intenzivního míchání při teplotě 40 až 120 °C, s výhodou 60 až 100 °C a její průběh se kontroluje pomocí chromatografie na tenké vrstvě nebo plynové chromatografie. Po ukončení reakce se odfiltrují pevné podíly /směs kyanidů a halogenidů/, organická fáze se promyje malým množstvím chladné vody, rozpouštědla se oddestilují a produkt čistí krystalizací. Z promývacího vodného roztoku je možné izolovat zpět kvarterní sůl a použít ji v další reakci.

Jako kyanidů se s výhodou používá kyanidu amonného nebo kyanidů alkalických kovů, s výhodou kyanidu lithného, sodného, draselného. Výhodnými kvarterními amoniovými a fosfoniovými solemi jsou cetyltrimethylamoniumbromid, cetyltributylfosfoniumbromid, trioktylmethylamoniumchlorid, dodecylbenzyl dimethylamoniumchlorid, a tetrabutylhydrogensulfát. Jako organická rozpouštědla se používají halogenované uhlovodíky obsahující 1 až 4 atomy chloru a 1 až 6 atomů uhlíku, s výhodou dichlormethan, 1,2-dichlorethan, tetrachlorethylen, chlorbenzen nebo aromatické uhlovodíky, jako benzen, toluen, xylén.

Výhodou postupu podle vynálezu je jednoduché provedení reakce a snadná izolace produktu i v technologických podmínkách. Dále použití levných a dostupných činidel a rozpouštědel. Způsob podle vynálezu přináší technický pokrok a je z ekonomického hlediska velmi výhodný.

Postup podle vynálezu je demonstrován na několika konkrétních příkladech provedení, které jsou pouze ilustrativní a žádným způsobem neomezují rozsah předmětu vynálezu.

#### Příklad 1

Směs 2,62 g alkylhalogenidu obecného vzorce II, kde  $R=CH_3$ ,  $R^1=H$ ,  $X=Br$ ,  $Y=Cl$ , 10 ml benzenu, 0,98 g kyanidu sodného, 2 ml vody a 0,1 g triethylbenzylamoniumchloridu byla 6 hodin zahřívána za intenzivního míchání při teplotě 85 až 90 °C. Po ochlazení byla organická fáze oddělena, promyta 3 ml vody, vysušena síranem hořečnatým, rozpouštědla odpařena a krystalizací zbytku z ethanolu bylo získáno 2,29 g /91 %/ nitrilu obecného vzorce I, kde  $R=CH_3$ ,  $R^1=H$ ,  $X=Br$ , teploty tání 145 až 146 °C.

#### Příklad 2

Směs 2,80 g halogenidu obecného vzorce II, kde  $R=CH_3$ ,  $R^1=C_2H_5$ ,  $X=H$ ,  $Y=Br$ , 1,16 g kyanidu amonného, 0,2 g trioktylmethylamoniumchloridu v 10 ml chlorbenzenu byla zahřívána za míchání při teplotě 90 až 100 °C po dobu 8 hodin. Po ochlazení byly tuhé podíly odsáty, organická fáze promyta vodou, vysušena a rozpouštědla oddestilována za sníženého tlaku. Krystalizací destilačního zbytku

z acetonu bylo získáno 1,69 g /72 %/ produktu obecného vzorce I, kde  $R=CH_3$ ,  $R^1=C_2H_5$ ,  $X=H$ , t.t. 74 až 76 °C.

### Příklad 3

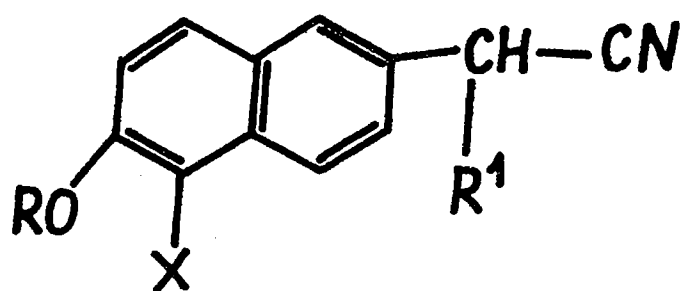
Směs 40 g sloučeniny obecného vzorce II, kde  $R=R^1=CH_3$ ,  $X=H$ ,  $Y=Cl$ , 35,5 g kyanidu sodného, 6,1 g tetrabutylamoniumhydrogensulfátu, 400 ml toluenu a 50 ml vody byla zahřívána na 90 až 100 °C po dobu 6 hodin. Po ochlazení byla vodná fáze oddělena a organický roztok odpařen k suchu. Krystalizací zbytku z methanolu bylo získáno 30,3 g /79 %/ nitrilu obecného vzorce I, kde  $R=R^1=CH_3$ ,  $X=H$ , t.t. 71 až 73 °C.

### Příklad 4

Směs 3,44 g halogenidu obecného vzorce II, kde  $R=R^1=CH_3$ ,  $X=Y=Br$ , 1,1 g kyanidu draselného, 0,1 g cetyltributylfosfoniumbromidu, 10 ml 1,2-dichlorethanu a 2 ml vody byla po 4 hodinách míchání a zahřívání při teplotě 55 až 60 °C zpracována analogickým postupem jako v příkladu 1. Bylo získáno 2,03 g /70 %/ produktu obecného vzorce I, kde  $R=R^1=CH_3$ ,  $X=Br$ , teploty tání 104 až 106 °C.

1. Způsob výroby 2-/substituovaných-2-naftyl/alkannitrilů obecného vzorce I, kde R značí methyl nebo ethyl,  $R^1$  značí vodík nebo alkyl obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, X značí vodík, chlor nebo brom, reakcí substituovaných alkylhalogenidů obecného vzorce II, kde R,  $R^1$ , X mají shora uvedený význam a Y značí chlor nebo brom, s kyanidem, vyznačující se tím, že se reakce provádí za přítomnosti kvarterní amoniové nebo fosfoniové soli, přičemž molární poměr alkylhalogenidu, kyanidu a kvarterní soli je 1 : 1 až 5 : 0,01 až 0,1, v prostředí organického rozpouštědla, popřípadě v dvoufázovém systému vodná fáze-organická fáze, při teplotě 40 až 120 °C, načež se po ukončení reakce organická fáze oddělí, rozpouštědla odpaří a krystalizací zbytku se získá produkt obecného vzorce I.
2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se jako organické rozpouštědlo použije chlorovaný uhlovodík obsahující 1 až 6 atomů uhlíku a 1 až 4 atomy chloru nebo benzen a jeho methyl-deriváty.
3. Způsob podle bodů 1 až 2, vyznačující se tím, že se jako kvarterní amoniové nebo fosfoniové soli použije trioktylmethylamoniumchlorid, cetyltributylfosfoniumbromid, tetrabutylamoniumhydrogensulfát, triethylbenzylamoniumchlorid.

I



II

